

Mesa Redonda: Alergia e intolerancia alimentaria

Desencadenantes proteicos y factores favorecedores de la alergia alimentaria

M. ALONSO FRANCH

Prof. Titular de Pediatría. Jefe Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil.
Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Valladolid

INTRODUCCIÓN

La diferencia entre los conceptos de *alergia e intolerancia alimentaria*, ambos incluidos bajo la denominación de “reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios”, está perfectamente establecida por las Academias Americana⁽¹⁾ y Europea⁽²⁾ de Alergia e Inmunología (Tablas I y II), y se definen como manifestaciones clínico-biológicas anormales provocadas por la ingesta de alimentos y/o aditivos. En el caso de la *alergia* ligadas a reacciones de tipo inmunológico, de las cuales la más frecuente es la mediada por IgE. Por el contrario, el término *intolerancia* es mucho más amplio, ya que incluye, tanto las reacciones adversas por déficits enzimáticos o por acciones farmacológicas de los alimentos, como las ligadas a un probable mecanismo inmunológico no demostrado o las reacciones anafilactoides o falsas alergias. A éstas dos últimas formas, dentro de las intolerancias, nos refiriremos especialmente en esta intervención.

Es evidente que las reacciones adversas a alimentos que atienden los alergólogos no son iguales a las que ven los

gastroenterólogos, ya que el pediatra envía a los primeros los pacientes con claros signos de sospecha atópica, y a los segundos los niños con manifestaciones digestivas, muchos de los cuales, a pesar de poder ser encuadrados dentro del término de reacciones adversas a alimentos de probable origen alérgico, no van a evidenciar signos clínicos o de laboratorio que puedan confirmar tal supuesto. De ahí la mayor tendencia de los gastroenterólogos a utilizar el término *intolerancia*⁽³⁾.

DESENCADENANTES PROTEICOS

La vía oral es la puerta de entrada principal de trofoalergenos. Los antígenos alimentarios producen una respuesta inmunológica por vía parenteral mientras que por vía oral

TABLA I. CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS

Reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios <i>American Academy of Allergology and Immunology, 1984</i>	
<i>Inmunológica: Alergia</i>	<i>No inmunológica: Intolerancia</i>
Tipo I. Anafilaxia / Atopia	Mecanismo tóxico
Tipo II. Autoanticuerpos	Mecanismo farmacológico
Tipo III. Inmunocomplejos	Mecanismo metabólico
Tipo IV. Sensibilización celular o retardada	Por idiosincrasia

TABLA II. CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS

Reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios
European Academy of Allergology and Clinical Immunology, 1994

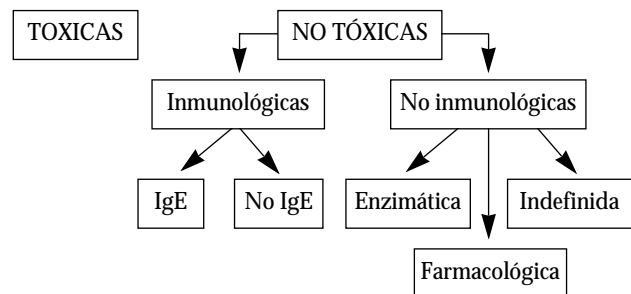


TABLA III. TIPOS DE REACCIONES DE INTOLERANCIA A PROTEÍNAS VACUNAS⁽⁴⁾

Alergenos	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Leche	++	++	++
Cereales	+	++	+/-
Huevo	+++	+	++
Soja	+++	+	+

pueden inducir, tanto una tolerancia, como una respuesta patológica causante de la reacción adversa.

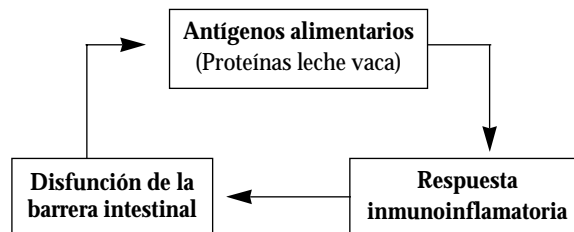
Todos los alimentos pueden ser potencialmente anti-génicos, capacidad ligada a las glicoproteínas, pudiéndose encontrar dentro del mismo alimento antígenos mayores (el 50% de los sujetos sensibilizados elaboran respuesta tipo IgE), menores (sólo se encuentra tasa elevada de IgE en el 10% de los sensibilizados) e intermedios (10-50%).

La sensibilización se produce frente a la fracción proteica en razón de la secuencia de aminoácidos (epítomos secuenciales) o de la estructura espacial (epítomos conformacionales) que presentan. Su actividad depende de la solubilidad, movilidad, accesibilidad y tratamiento al que es sometido el determinante antigénico. Las características de éstos y su posibilidad de desencadenar alergia verdadera han sido tratadas por el Dr. Martín Esteban, por lo que aquí abordaremos solamente los aspectos gastroenterológicos y los factores favorecedores.

Desde el punto de vista digestivo, la leche de vaca es el principal alimento que provoca fenómenos de alergia/intolerancia, dado que es el primer alérgeno ingerido, seguido de huevo, pescado y cereales, de acuerdo a la cronología de su introducción.

La sensibilización a leche de vaca, que es la habitualmente asistida en las consultas de Gastroenterología, puede servir como modelo para todas las alergias alimentarias. Las alteraciones a que da lugar, de acuerdo con Hill⁽⁴⁾ podemos clasificarlas en tres grupos: I) De comienzo inmediato a la ingesta aún de pequeños volúmenes y cuyos síntomas principales son cutáneos (eczema, urticaria) también puede ser desencadenada por huevo, soja y en menor medida por cereales; II) Inicio del cuadro unas horas de la ingesta de cantidades algo mayores de alimentos, cuyas manifestaciones son fundamentalmente digestivas (vómitos y/o dia-

TABLA IV. PERPETUACIÓN DE LA INTOLERANCIA A ALIMENTOS EN EL INTESTINO INMADURO⁽⁵⁾



rea) y que también pueden desencadenarse por cereales y en menor medida huevo o soja; y grupo III) En el que los síntomas, también preferentemente gastrointestinales (diarrea crónica, sobre todo), aparecen por encima de las 20 horas de la ingestión de grandes cantidades de alérgeno. En la tabla III se recogen las características de estos tres grupos de niños.

La inmadurez del tracto gastrointestinal del lactante justifica no sólo la frecuencia de los fenómenos de intolerancia/alergia a proteínas vacunas, sino también el posible establecimiento de un círculo vicioso⁽⁵⁾ al alterarse más precozmente el estado nutricional y la función de barrera del intestino (Tabla IV), lo que puede llegar a provocar una grave situación con poliintolerancia a múltiples alimentos proteicos, e incluso a los hidrolizados⁽⁵⁻⁷⁾.

Por último, señalar que en el grupo de *intolerancias* adquieren gran importancia, por su frecuencia, las llamadas *falsas alergias*⁽⁸⁾. Se trata de reacciones clínicamente similares a la anafilaxia, que resultan de la liberación, no inmunológica, de mediadores desde los mastocitos y basófilos. En otras ocasiones, son los propios alimentos los que portan altas cantidades de histamina u otros mediadores químicos (tiramina, por ej., que facilitan la liberación de histamina) o bien actúan por otros mecanismos (desnaturalizando la mucina, inhibiendo de la monoaminoxidasa, alterando la flora) que resumimos en la tabla V. Los síntomas suelen ser vagos, destacando: urticaria, jaquecas, diarrea, dolor abdominal recidivante, pseudogastroenteritis, irritabilidad etc. No hay olvidar que la frecuencia de estas falsas alergias es más del doble que la de las verdaderas.

TABLA V. MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS FALSAS ALERGIAS

Mecanismo	Alimentos	Síntomas
Liberadores histamina	Mariscos, pescados, legumbres Ovomucoide, fresas, tomate, piña Chocolate Bebidas alcohólicas, benzoato	Urticaria, angioedema, gastroenteritis Urticaria, angioedema Jaquecas Urticaria, angioedema, asma, rinitis
Ricos en histamina	Quesos, salchichón, crustáceos Hígado, tomate Atún, pescado en mal estado	Urticaria, angioedema, gastroenteritis
Flora sintetiza histamina	Exceso carbohidratos dieta	Urticaria, gastroenteritis
Tiramina: libera histamina	Quesos. Tb flora y otros	Jaquecas
Nitritos: desnaturalizan	Cerdo, quesos, encurtidos,	Urticaria, gastroenteritis
Múltiple: contiene y libera histamina, antioxidantes, benzoato	Bebidas alcohólicas	Rubefacción, rinitis, asma

FACTORES FAVORECEDORES

La edad

Es uno de los factores que más influyen en la expresión de la alergia e intolerancia a alimentos, de manera que la mayoría de los casos el niño inicia un cuadro digestivo en los primeros 12 meses de vida, mientras que la alergia cutánea tiene un comienzo algo más tardío y la rinitis y el asma en la edad escolar. Este hecho está en relación con la inmadurez en las funciones digestivas e inmunológicas del tracto gastrointestinal, entre las que destacaremos:

La proteólisis intraluminal. La inmadurez de las enzimas gástrica y pancreática del neonato limita la proteólisis, permitiendo que proteínas insuficientemente degradadas –y, por tanto, con determinantes antigénicos intactos– tengan acceso a la mucosa intestinal⁽⁹⁾.

Permeabilidad intestinal. Al nacimiento existe, además, un aumento de la permeabilidad para macromoléculas que irá desapareciendo (cierre o *closure*) paulatinamente con la edad⁽¹⁰⁾. Este hecho permite la actuación de algunos componentes biológicos de la leche de mujer que, como los factores de crecimiento, favorecen la maduración del tracto gastrointestinal. Sin embargo, el paso de proteínas extrañas, cuando el niño es alimentado con fórmula, favorece la puesta en contacto de las mismas con un sistema inmunológico no

suficientemente desarrollado. El déficit temporal de IgA es sin duda el más importante factor condicionante de la alergia a proteínas vacunas cuando éstas se introducen precozmente, o incluso por su paso durante el embarazo o a través de la leche materna⁽¹¹⁾.

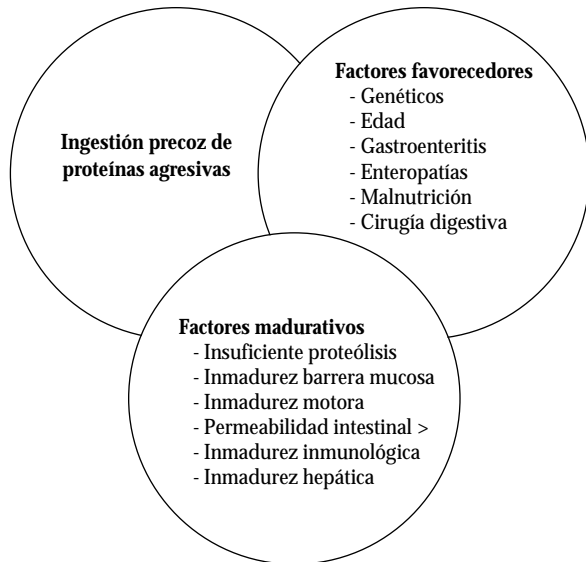
La llamada barrera intestinal es en realidad un concepto amplio que incluye, tanto factores inmunológicos (sistema linfoide del aparato digestivo, IgA), como no inmunológicos (proteólisis, peristaltismo, secreciones digestivas, flora, moco, glicocáliz, epitelio intestinal). Su alteración no solo ocurre en los primeros meses de la vida, sino también como consecuencia de infecciones, parasitosis y fenómenos inflamatorios ligados a la propia respuesta alérgica

Barrera mucosa. Un importante factor, que impide la penetración de gérmenes y antígenos es la capa de moco o glicocáliz. Esta barrera está aún reforzada por la continua producción de prostaglandinas que incrementan la producción de moco y regulan el flujo sanguíneo⁽¹²⁾. La inmadurez de las primeras semanas o la destrucción debida a agresiones (inflamación, infección, alergia), disminuyen la función protectora.

Motilidad intestinal. Las alteraciones de la motilidad intestinal del recién nacido favorecen la adherencia de gérmenes y antígenos a la mucosa.

Inmadurez inmunológica. El tracto gastrointestinal muestra un deficiente desarrollo al nacimiento, siendo espe-

TABLA VI. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SENSIBILIZACION A ALIMENTOS



cialmente llamativo el déficit de IgA que no aparece en las heces hasta el mes de edad, y alcanza las cifras del adulto a los 2-3 años de vida. La tolerancia alimentaria se adquiere en los primeros meses de la vida, gracias a la maduración progresiva del sistema inmunológico local (IgA, linfocitos T supresores), y al equilibrio entre las respuestas Th1 - Th2 y sus respectivas citoquinas^(13,14).

Inmadurez hepática. Pasada la barrea intestinal, los complejos antígeno-anticuerpos son rápidamente eliminados por las células de Küpffer. Es posible que la inmadurez hepática del recién nacido pueda contribuir a incrementar los fenómenos alérgicos por este motivo.

La lactancia artificial

La introducción precoz de proteínas extrañas en un tracto gastrointestinal digestiva e inmunitariamente inmaduro supone ya un importante riesgo de reacción adversa. La leche materna, nutricionalmente adecuada a las necesidades y limitaciones del lactante, aporta un complejo sistema defensivo que suple, en parte, la inmadurez inmunológica del recién nacido. Contiene, además, una serie de factores biológicos que favorecen por un lado, la maduración de las funciones digestivo-absortivas y por otro, la inmu-

nomodulación y la instauración de una adecuada flora intestinal. No podemos extendernos en la consideración de estos aspectos sumamente interesantes para comprender el papel de la lactancia materna en la prevención de la alergia, por lo que remitimos al lector a otras revisiones⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

La malnutrición

La tolerancia inmunológica es más difícil de obtener en el niño malnutrido probablemente en relación con la disminución de la protección local de la mucosa, la hipoenzimia pancreática, los trastornos de la motilidad y la alteración en la respuesta inmunológica (tanto local como general, humoral y especialmente celular)⁽¹⁸⁾.

Las infecciones gastrointestinales

La gastroenteritis, frecuente en el lactante pequeño, favorece la aparición de fenómenos de intolerancia inmunológica al aumentar la permeabilidad intestinal a macromoléculas. Se ha descrito que en muchas ocasiones la intolerancia a proteínas vacunas comienza tras una gastroenteritis⁽¹⁹⁾. Es probable que, además, las de origen viral puedan interferir la respuesta inmunológica y justifican el hallazgo ya clásico de Walker-Smith⁽²⁰⁾ en el que demuestra sensibilización a las proteínas de leche de vaca en más del 50% de los lactantes menores de 3 meses que han padecido una gastroenteritis.

Factores genéticos

Se sabe que los antecedentes familiares de atopia incrementan el riesgo de padecerla. Son numerosos los trabajos que intentan acercarse a la comprensión de los factores genéticos que interactúan con los ambientales para favorecer la aparición de la enfermedad. Aunque el mapa es aún confuso, parece tratarse de una herencia poligénica multifactorial, en la que los genes y las funciones que controlan están distribuidos por todo el genoma, pero especialmente en los cromosomas 5, 6, 7, 11, 12, 14 y 16. No obstante, como señala Blanco Quirós⁽²¹⁾, aún no se ha identificado un fenotipo atópico y por otra parte, la complejidad de las reacciones inmunológicas en la alergia incluyen numerosas células, citocinas, receptores y mensajeros intracelulares, por lo que antes de hablar de genes candidatos debería aclararse cuáles son los factores inmunitarios candidatos.

Otros factores

Probablemente en relación con disregulación inmunológica, las intolerancias y alergias a alimentos son más frecuentes en niños afectados de *trisomía 21*. Otro factor de riesgo bien conocido es la *cirugía digestiva* en periodo neonatal o la *prematuridad*.

Factores dependientes del alimento

Los factores que facilitan los fenómenos de alergia/intolerancia, dependientes del propio alimento como son: la constitución antigénica del mismo, tipo de tratamiento o procesado a que ha sido sometido, momento, cantidad y forma de introducción del mismo, etc. serán tratados por el Dr. Martín Esteban.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Allergology and Immunology (Committee on Adverse reactions to foods). National Institute on Allergy and Infections Disease. Adverse reactions to foods National of Health. NIH Publications 1984; 2. 442: 1-6.
- European Academy of Allergology and Clinical Immunology on Adverse reactions to foods. Eds Brujinzeel-Koomen C, Ortolani C. *Allergology* 1994.
- Lake AM. Food protein-induced colitis and gastroenteropathy in infant and children. En Metcalfe, Sampson y Simon Eds. *Food Allergy: adverse reactions to food additives*. Blackwell. Oxford 1997:277-286.
- Hill DJ, Hosking CS. Emerging disease profiles in infants and young children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8 (supl 10):21-26.
- Mahama H, Isolauri E. Evaluation of gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopia. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:985-990
- Hill D. The clinical spectrum of multiple food protein intolerance of infancy. En *The emerging face of Paediatric Food Allergy*. Varsovia: SHS; 1999. p. 1-4.
- Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997; 131:741-744.
- Moneret-Vautrin DA, Andre CI. Les fausses allergies alimentaires. En Moneret Vautrin DA y André CI Eds *Immunopathologie de l'allergie alimentaire et fausses allergies alimentaires*. Paris: Masson; 1983. p. 153-157.
- Sereni F, Principi N. Développement enzymatique et nutrition. En *Symp Nestlé Développement enzymatique et alimentation postantale*. Lausana: Nestlé; 1975. p. 9-24.
- Walker WA. Antigen absorption from the small intestine and gastrointestinal disease. *Ped Clin North Am* 1975; 22:731-746.
- Saarinen U, Kajosaari M. Brest-feeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study 17 years old. *Lancet* 1995; 346:1065-1069.
- Pasquier MC, Vatie J. Mucus gastrointestinal: una barrière protectrice. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14:352-360
- Mannick E, Udall JN. Neonatal gastrointestinal mucosal immunity. *Clin Perinat* 1996;23:287-304.
- Alindon Mc. Cytokines and the gut. *Eur J Gastroenterol Hepat* 1997; 9:1045-1050.
- Chandra RK. Immunological aspects of human milk. *Nutr Rev* 1978; 36:265-272.
- Holt P, Macaubas C, ly P. Strategic targets for primary prevention of allergic disease in childhood. *Allergy* 1998; 53 (supl 45):72-76.
- Moffat M, Cookson W. Maternal effects in atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:56-61.
- Briend A, Maire B, Desjeux JF. La malnutrition protéino-énergétique. En Ricour C, Guisolfi J, et al. (eds). *Traité de Nutrition Pédiatrique*. Paris: Maloine; 1993. p. 467-512.
- Blanco A, Sánchez Villares E. Pathogenic basis of food allergy treatment. En Reinhardt D, Schmidt E Ed *Food Allergy*. N. York: Raven Press; 1988. p. 265-270.
- Berjón MC, Andiñón R, Linares JM, Fernández LA, Blanco A. Aportación clínica y diagnóstica de la alergia alimentaria. *An Esp Ped* 1987; 26:85-90.
- Walker-Smith J. Gastroenteritis. En Walker-Smith ed *Diseases of the small intestine in childhood*. Londres: Pitman; 1975. p. 110-113.
- Blanco Quirós A, Castro J, Tellería JJ. Fundamentos biológicos y genéticos de la atopia y el asma. *Allergol Immunol* 1998; 26:59-73.